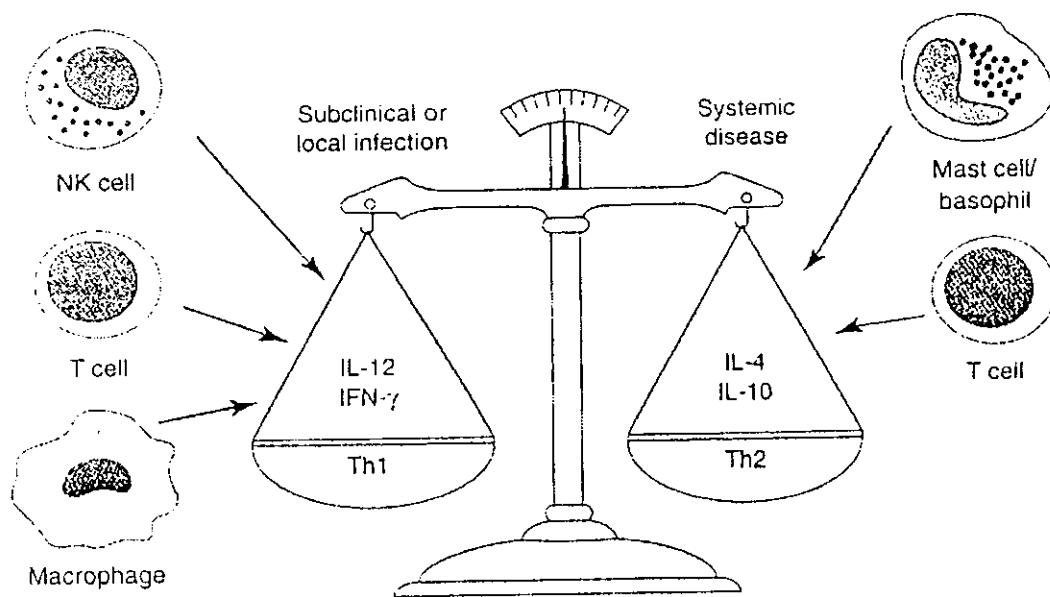


نقش‌های متضاد سلول‌های $CD4^+$ T در عفونت‌های داخل سلولی در انسان: لیشمانیوز به عنوان یک مثال

Immunology Today

نتیجه یک عفونت میکروبی فرایندی پویا (dynamic) است که به عوامل مشتق از میکروارگانیسم و میزبان وابسته است. در عفونت‌های مزمن انسان، پاسخ ایمنی اختصاصی بر علیه پاتوژن ممکن است در دفاع میزبان اهمیت حیاتی داشته باشد. از طرف دیگر یک پاسخ نامناسب ممکن است نه تنها حفاظتی نباشد بلکه در آسیب‌شناسی بیماری شرکت کند. بنابراین اگر چه لیشمانیا (انگل تک یاخته داخل سلولی) وقتی که با یک پاسخ ایمنی مناسب مواجه می‌شود نسبتاً بی‌ضرر است ولی پاسخ نامناسب سلول T می‌تواند موجب بیماری شدید شود.

(شکل ۱) انگل‌های لیشمانیا موجودات داخل سلولی اجباری هستند که داخل ماکروفاژها تکثیر می‌یابند (شکل ۲). این انگل‌ها طیفی از بیماری را موجب می‌شوند که از زخم‌های کوچک پوستی (که خود به خود بهبود می‌یابند) شروع می‌شود و به عفونت منتشرکننده ختم می‌شود.



که در ابتدای عفونت شروع شده است. راه ورود آنتی‌ژن، غلظت آنتی‌ژن و ماهیت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ممکن است نوع پاسخ ایجاد شده توسط سلول‌های با TCR^+ اختصاصی انگل را تحت تأثیر قرار دهند. به علاوه سیتوکین‌هایی که به صورت موضعی توسط سلول‌های مجاور غیراختصاصی تولید می‌شوند ممکن است محیطی را فراهم سازند که تکامل پاسخ‌های Th_1 و Th_2 را موجب شوند.

اختصارات: Interferon- γ : IFN- γ و IL- γ : Interleukin Natural Killer: NK, T helper: Th_1

در عفونت‌های آزمایشگاهی موش با *Leishmania major* پاسخ‌های سلول‌های T_1 یا Th_1 (محافظتی هستند در حالی که پاسخ‌های Th_2 منجر به بیماری پیشرونده و سیستمیک می‌شوند. همچنین سلول‌های Th_1 و Th_2 در تظاهرات بالینی مختلف عفونت‌های لیشمانیایی انسان به طرق متفاوتی فعالیت خود را ظاهر می‌سازند. در این مقاله مولفان این دوگانگی را در ارتباط با نتیجه عفونت و عوامل مؤثر در فعالیت متفاوت این زیرگروه‌های سلولی در انسان، مورد بحث قرار می‌دهند.

شکل ۱- تکامل پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن در توسط زیرگروه‌های سلول‌های T انسانی که با لیشمانیا آلوده شده است وابسته به عواملی می‌باشد که مرتبط با انگل، میزبان و محیط هستند. یکپاره توازن Th_1 و Th_2 به هم می‌خورد و ممکن است که به یک حالت بن‌بست (Locked position) برسد. و حتی ممکن است این وضعیت برای میزبان زیان‌آور باشد (همان‌گونه که در لیشمانیوز احشایی مشاهده می‌شود). تأثیرات مهارتی متقابل (دوگانه) این در زیرگروه می‌تواند موجب نگه‌داری وضعیتی شود

سلول‌ها تولید می‌شود و این سیتوکین‌ها مسؤول مهار تکثیر است. در مراحل اولیه عفونت با Ldonovani فقدان تولید γ IFN توسط PBMCs پیشرفت عفونت به لیشمانیوز احشایی ناگهانی را خبر می‌دهد. برعکس افرادی که سلول‌هایشان مقادیر زیادی γ IFN تولید می‌کند معمولاً بدون علایم باقی می‌مانند.



شکل ۲- ماکروفاژهای بافتی که با انگل‌های لیشمانیا آلوده شده‌اند. انگل‌ها داخل سلول‌ها تکثیر می‌یابند، که نهایتاً سلول‌ها پاره شده و میکروارگانیسم‌های آلوده کننده رها می‌شوند. فعال شدن ماکروفاژها با اینترفرون گاما و دیگر سیتوکین‌ها عفونت را مهار می‌کند. بزرگ نمایی ۴۰۰ برابر.

اگرچه اغلب لیشمانیا به طور معمول هم موجب بیماری پوستی (L.major) و هم موجب بیماری احشایی (L.donovani) می‌شوند، گرایش انگل به بافت ممکن است توسط وضعیت ایمنی شخص آلوده تحت تأثیر قرار گیرد. گونه‌های لیشمانیا با گرایش احشایی و با گرایش پوستی می‌توانند بدون اینکه بیماری بالینی خاص را موجب شوند انسان را آلوده کنند. به دنبال آلودگی با انگل‌های لیشمانیا، انسان در بیش‌تر موارد نسبت به آلودگی مجدد ایمنی پیدا می‌کند. ایمنی ایجاد شده وابسته به سلول‌های $CD4^+$ T است و در شرایطی که عمل سلول‌های $CD4^+$ آسیب دیده باشد، لیشمانیوز احشایی یک بیماری جدی محسوب می‌شود. سیتوکین‌های فعال‌کننده ماکروفاژها نظیر اینترفرون گاما (γ IFN) کشتن انگل‌های لیشمانیا داخل سلولی را تحریک می‌کنند، و استفاده از سیتوکین‌ها در درمان لیشمانیوز در ابتدا نتایج امیدبخشی را نوید داد. از طرف دیگر موارد نسبتاً زیاد بهبود بیماری مشخص می‌کند که این نوع درمان در زمان کوتاهی نجات‌دهنده است ولی نمی‌تواند مکانیسم‌های دفاعی اساساً بی‌کفایت را تغییر دهد.

زیر گروه‌های سلول T و شدت عفونت‌های لیشمانیایی عفونت‌های آزمایشگاهی با Lmajor در موش مستعد منجر به بیماری منتشر و کشنده می‌شود و حیوان آلوده توسط سلول‌های با $CD4^+$ (Th γ) T helper که اینترلوکین‌های ۴، ۵، ۶، ۱۰ و ۱۰ را ترشح می‌کنند به انگل مهاجم پاسخ می‌دهند. برعکس، در سویه‌های مقاوم موش، یک پاسخ $CD4^+$ Th γ با ترشح γ IFN و $IL-2$ و عامل نکروز تومور β ($TNF-\beta$) رخ داده و حیوان خود به خود بهبود خواهد یافت. تلاش‌های مشابهی برای تشخیص این دوگانگی در مورد پاسخ سلول‌های $CD4^+$ T انسان بر علیه انگل‌های لیشمانیا و ارتباط الگوی سیتوکین‌های با شدت بیماری انجام شده است. بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی سطوح گردشی یالایی از $IL-4$ دارند. علاوه بر این سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) بیماران با لیشمانیوز احشایی در پاسخ به تحریک با آنتی‌ژن لیشمانیا تکثیر نمی‌یابند و یا تولید γ IFN نمی‌کنند. آزمایشات in vitro نشان می‌دهند که $IL-10$ توسط این

وجود این جهت‌گیری پاسخ سلول T انسان به Th_1 و Th_2 به وضوح و روشنی سیستم حیوانات آزمایشگاهی نیست. به هر حال در عفونت‌های طبیعی پارامترهای دیگری نظیر اختلاف در بیماری‌زایی و اندازه مایع تلقیح شده، توسط سویه‌های مختلف انگل ممکن است در نتیجه عفونت مهم باشد.

جهت‌گیری پاسخ‌های سلول T اختصاصی انگل

در لیشمانیوز احشایی انسان، سیر مزمن پیشرونده بیماری اشاره بر این دارد که پاسخ ایمنی در یک وضعیت غیرمحافظتی و یا حتی مضر تثبیت شده است. برعکس بیماران با سابقه عفونت تحت بالینی، تازمانی که سیستم ایمنی آنها در نتیجه عفونت دیگر به مخاطره نیافتاده است، بدون علایم بیماری باقی می‌مانند. و این موضوع دلالت بر این دارد که فعال شدن اولیه زیرگروه‌های سلول T در لیشمانیوز انسان ممکن است برای تکامل بعدی پاسخ‌های Th_1 و Th_2 و بنابراین برای سیر عفونت اهمیت حیاتی داشته باشد. (شکل ۱)

سیستم ایمنی پوست و به ویژه سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن [Antigen presenting Cells؛ APC] آن، نقش مهمی در پاسخ سلول T به عفونت‌های لیشمانیایی بازی می‌کنند. در پوست انسان آلوده شده با لیشمانیا سلول‌های لانگرهانس، کراتینوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال، آنتی‌ژن‌های لیشمانیا و آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی کلاس ۲ (Major histocompatibility complex class II؛ MHC-II) را معرفی می‌کنند و بنابراین ممکن است به عنوان سلول‌های APC عمل کنند.

در لیشمانیوز آزمایشگاهی موش سیتوکین‌هایی که در زمان عفونت حضور دارند به نظر می‌رسد که یکی از مهم‌ترین عواملی هستند که تکامل افتراقی زیرگروه‌های Th_1 و Th_2 را تعیین می‌کنند. به ویژه $IFN-\gamma$ ، $IL-12$ ، $IL-4$ ، $IL-10$ ممکن است در جهت دادن پاسخ به طرف Th_1 و Th_2 شرکت کنند. در انسان‌های آلوده با *L. donovani* مشخص شده است که $IL-10$ ایک عامل مهارکننده ایمنولوژیک عمده می‌باشد، در حالی که $IL-12$ ممکن است که اعمال Th_1 را تقویت کند.

تجزیه و تحلیل mRNA برای سیتوکین‌های مختلف، سطوح بالایی از mRNA مربوط به $IL-10$ و $IFN-\gamma$ را در مغز استخوان بیماران با لیشمانیوز احشایی نشان داده است. در تجزیه و تحلیل مشابهی با لیشمانیوز جلدی mRNAهای مربوط به $IL-2$ ، $IFN-\gamma$ و $TNF-\beta$ در آسیب‌های موضعی غالب بودند در حالی که mRNA مربوط به $IL-4$ در آسیب‌های مزمن جلدی - مخاطی غالب بود. این بررسی‌ها و دیگر مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که فعالیت متفاوت زیرگروه‌های سلول $TCD4^+$ در تظاهرات مختلف عفونت‌های لیشمانیایی انسان وجود دارد. حضور کلون‌های سلول‌های $TCD4^+$ واکنش‌دهنده بر علیه لیشمانیا با الگوی سیتوکین‌های Th_1 و Th_2 در بیماران با لیشمانیوز احشایی درمان شده، مشخص شده است و این نشان می‌دهد که یک پتانسیل برای فعالیت ترجیحی سلول‌های شبیه Th_1 و Th_2 در انسان‌های آلوده شده با انگل‌های لیشمانیا وجود دارد. جالب‌تر اینکه مشخص شده است، هر دو نوع سلول در خلال عفونت انسان با *L. donovani* یافت می‌شوند.

تحقیقات انجام شده با سلول‌های T کلون شده، فعالیت و گسترش حقیقی زیرگروه‌های مختلف سلول‌های T را در طیف بالینی انسان‌های آلوده با لیشمانیا معین نکرده است. به منظور تجزیه و تحلیل این موضوع یک روش جدید برای اندازه‌گیری میزان $IL-4$ تولید شده در اثر تحریک آنتی‌ژن و در سطح پلی‌کلونال، بنا نهاده شده است. مطالعات انجام شده روی PBMCs گروه‌های داوطلب مختلف نشان داده است که در افراد دارای سابقه عفونت با *L. major* چه به صورت لیشمانیوز جلدی ساده و چه به صورت عفونت تحت بالینی، سلول‌های Th_1 پاسخ قوی در برابر آنتی‌ژن‌های لیشمانیا دارند. برعکس افرادی که مبتلا به لیشمانیوز احشایی هستند و بهبود یافته‌اند آنتی‌ژن‌های لیشمانیا را هم با سلول‌های Th_1 و هم با سلول‌های Th_2 شناسایی می‌کنند. حتی در یک گروه از افراد با لیشمانیوز جلدی، توازن بین تولید $IFN-\gamma$ و $IL-4$ توسط سلول‌های T خون محیطی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های لیشمانیا شدت بیماری را منعکس می‌کند. بنابراین اکنون مدارک معتبری مبنی بر ارتباط بین فعالیت افتراقی زیرگروه‌های سلول T و شدت بیماری در عفونت‌های لیشمانیایی انسان وجود دارد. با

در انسان‌ها توازن سیتوکین‌ها در محل فعال شدن اولیه سلول‌های اختصاصی لیشمانیا ممکن است اهمیت ویژه‌ای برای تکامل پاسخ‌های Th_1 و Th_2 داشته باشد. عوامل دیگری که سطوح سیتوکین‌های مختلف را در بافت تحت تأثیر قرار می‌دهند، شامل اتوانتی‌بادی‌های تنظیمی، هورمون‌های استروئیدی و پروستاگلاندین‌ها هستند.

منابع سیتوکین‌ها در پاسخ اولیه بر علیه انگل‌های لیشمانیا

ایمنی ذاتی

سلول‌های که در ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند [شامل سلول‌های کشته طبیعی (NK Cells)، ماست سل‌ها (Mast cells)، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها] فوراً وارد واکنش می‌شوند و مقادیر قابل توجهی سیتوکین‌ها ترشح می‌کنند. این سلول‌ها ممکن است به طور معنی‌داری در ریز محیط (Microenvironment) سیتوکین‌های که در آن سلول‌های T طبیعی (naive) اختصاصی لیشمانیا تحریک می‌شوند، شرکت کنند. تولید $IFN-\gamma$ توسط سلول‌های NK و تولید $IL-4$ توسط سلول‌های رده بازوفیل ماست سل ممکن است به ترتیب در شروع پاسخ‌های Th_1 و Th_2 دارای اهمیت باشند. گزارش شده است که سلول‌های NK به عنوان یک منبع $IFN-\gamma$ هستند و تمایز زیر گروه‌های سلول‌های $CD4^+$ را هدایت می‌کنند و همچنین مقاومت اولیه بر علیه $L. major$ را در موش تحریک می‌کنند. تولید $IFN-\gamma$ توسط سلول‌های NK انسانی تحریک شده با لیشمانیا در افرادی که قبلاً در معرض انگل قرار نگرفته‌اند نیز گزارش شده است. بنابراین سلول‌های NK ممکن است همچنین در شروع یک پاسخ سلول T اختصاصی لیشمانیا (شبه پاسخ Th_1) شرکت کنند.

سلول‌های T

سلول‌های $CD4^+$ انسان ممکن است مقادیر کافی از $IFN-\gamma$ تولید کنند و ممکن است با فراهم کردن یک ریز محیط سیتوکین‌های موضعی در تنظیم اولیه پاسخ‌های سیتوکین‌های

سلول $CD4^+$ شرکت کنند. به عبارت دیگر حضور سلول‌های $CD4^+$ با الگوی سیتوکین‌های شبه سلول‌های Th_2 در لیشمانیوز انسان گزارش شده است و این ممکن است در جهت‌گیری پاسخ سلول $CD4^+$ به طرف یک پاسخ از نوع Th_2 شرکت کند.

سلول‌های $CD4^+$ همچنین می‌توانند منبع سیتوکین‌ها در محیط موضعی فعال شدن اولیه سلول‌های T اختصاصی لیشمانیا باشند. نشان داده شده است افرادی که در معرض انگل لیشمانیا قرار نگرفته‌اند هرگز سلول‌های T خاطره‌ای تولیدکننده $IFN-\gamma$ را که با آنتی‌ژن‌های لیشمانیا واکنش متقاطع دهد، ندارند. چنین سلول‌هایی به دنبال عفونت توسط آنتی‌ژن‌های لیشمانیا به سرعت فعال می‌شوند. تولید موضعی $IFN-\gamma$ ممکن است پاسخ بعدی اختصاصی انگل را به طرف پاسخ نوع Th_1 جهت دهد. به طرز مشابهی، فعال شدن اولیه سلول‌های با واکنش متقاطع شبه Th_2 ممکن است در گسترش بعدی سلول‌های شبه Th_2 ، اختصاصی لیشمانیا سهم باشند، بنابراین یک چرخه معیوب مشابه شروع می‌شود.

در خاتمه سلول‌های با $CD4^+$ بدون واکنش نسبت به آنتی‌ژن‌های لیشمانیا ممکن است محیط سیتوکین‌های را که در آن فعال شدن اولیه سلول‌های اختصاصی لیشمانیا اتفاق می‌افتد، تحت تأثیر قرار دهند. چنین سلول‌هایی ممکن است در مجاورت سلول‌های T طبیعی اختصاصی لیشمانیا فعال شوند، بدون اینکه هیچ ارتباطی به عفونت لیشمانیا داشته باشند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی بر علیه دیگر میکروارگانیسم‌های مهاجم یا واکنش‌های آلرژیک که با عفونت لیشمانیا همراه هستند ممکن است ریز محیط سیتوکین‌های و در نتیجه، پاسخ سلول T اختصاصی لیشمانیا را تحت تأثیر قرار دهد. در موش مشخص شده است که در اثر عفونت توأم با میکروفیلاریا (*Microfilariae*) پاسخ بر علیه آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریال می‌تواند از پاسخ معمول Th_1 به پاسخ معمول Th_2 تغییر یابد.

دورنما

در مورد عفونت *L. donovani* نتیجه فعال شدن افتراقی زیر گروه‌های مختلف سلول T ممکن است در نهایت شبیه حالتی

همچنین توازن بین Th_1 و Th_2 ممکن است در تظاهرات بالینی در خلال دیگر عفونت‌ها، نظیر عفونتی که به وسیله ویروس نقص ایمنی انسان ایجاد می‌شود، دخالت داشته باشد. تعیین نقش زیر گروه‌های سلول T یک مرحله مهم در فهم مکانیزم‌هایی است که در عفونت‌های انسانی منتهی به مقاومت و یا آسیب‌شناسی می‌شوند. یک چنین استنباطی برای تکامل واکنش‌ها و داروهای ضد این بیماری‌ها اساسی خواهد بود.

□

• مترجم: داورامانی

Kemp, Thor, G. M. Kharazmi, A. "The Contrasting roles of CD4+ T Cells in intracellular infections in humans: Leishmaniasis as an example" *Immunology Today*. 1996. vol, 17 . No, 1. 13-16.

باشد که در سیستم موش شرح داده شده است: عفونت بدون علایم و به دنبال آن ایمنی محافظتی، یا بیماری منتشر و کشنده. اگرچه با اهمیت کمتر، جهت‌گیری پاسخ‌های Th_1 یا Th_2 احتمالاً در سرنوشت بالینی بسیاری از عفونت‌های دیگر دارای اهمیت هستند. عفونت‌های تحت بالینی و موضعی *Mycobacterium lepra* در انسان با پاسخ‌های با واسطه سلولی، پاسخ‌های ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed Type Hypersensitivity; DTH) قوی بر علیه آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریال همراه است. برعکس، جذام منتشر (Lepromatous) با فقدان واکنش DTH و افزایش تولید آنتی‌بادی‌ها همراه است. در آسیب‌های جذام موضعی mRNA برای $IL-2$ ، $IFN-\gamma$ بیش‌تر مشهود است، در حالی که mRNA برای $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-10$ در آسیب‌های جذام لپروماتوز بیش‌ترین غلبه را دارند.